

Hay que notificar las **reacciones adversas** a medicamentos

Ya desde antiguo se viene utilizando el precepto *primum non nocere*, lo primero no hacer daño, referido a las actuaciones médicas. Sin duda que esto tiene una particular aplicación a la terapéutica con medicamentos, que busca no sólo que sean, por supuesto, eficaces en sus indicaciones propuestas, sino que no sean dañinos, o al menos que la relación entre sus posibles beneficios y riesgos sea favorable.

Esta preocupación por la seguridad de los fármacos, por conocer y si es posible prevenir sus posibles efectos adversos, se inicia desde antes de su comercialización, en los ensayos preclínicos y clínicos. Tras finalizar éstos se conoce bastante sobre el "perfil" de reacciones adversas de un medicamento. Bastante, pero no todo. Sucede con frecuencia, y hemos vivido casos recientes, que efectos adversos a veces muy graves de un fármaco, tan graves que pueden llevar incluso a su retirada del mercado, hayan sido detectados una vez que ya ha sido comercializado y utilizado en un número importante de pacientes. Y, en muchos de esos casos, los problemas en la seguridad del fármaco se han podido descubrir, y con ello preve-

nir posibles daños futuros, gracias a que los facultativos que los han detectado en sus pacientes los han notificado a los sistemas de Farmacovigilancia, encargados de su evaluación.

Lamentablemente, esta notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas, tan importante para garantizar la seguridad de los medicamentos, es mínima en nuestra Comunidad Autónoma en general y en nuestro Hospital en particular. Aunque sólo se



hubieran enviado mediante el sistema de "tarjeta amarilla" las notificaciones sobre efectos adversos graves y/o no recogidos en la ficha técnica del producto y/o de fármacos de reciente introducción (que son en los que se insiste particularmente por parte de los Centros de Farmacovigilancia), es llamativo que sólo sean 2 las tarjetas remitidas al Centro Regional de Farmacovigilancia

desde nuestro Hospital entre enero y agosto de este año. Con estas cifras, no cabe duda que hay que reiterar el mensaje: **¡Hay que notificar las reacciones adversas!**

OBLIGACIÓN LEGAL DESDE 1990

Para recordar que es imprescindible aumentar la notificación, no vamos a insistir en que el deber de notificar los efectos adversos de los fármacos a las autoridades sanitarias es, en España, una obligación legal desde 1990, sancionable incluso como falta grave si no se realiza; ni en que es un objetivo prioritario de los Servicios de Salud, asumido por sus distintos Centros; ni en el mal efecto que causa en los responsables de estos Servicios el encontrar publicados en revistas médicas casos de reacciones adversas que no se han notificado previamente al Centro correspondiente de Farmacovigilancia. Creemos que la notificación de reacciones adversas debe asumirse como una más de las funciones y obligaciones que el profesional sanitario tiene hacia sus pacientes. Con la diferencia de que esa notificación va a trascender el caso concreto del paciente en que se ha producido el caso y suponer un posible beneficio para futuros pacientes que puedan recibir ese mismo medicamento.

EN ESTE NÚMERO DESTACAMOS:



Enantiómeros puros. ¿El truco de los espejos?

Alerta de Farmacovigilancia
Bifosfonatos parenterales

Proguanilo/Atovacuona (Malarone®) como alternativa a Quinina

¿Innovación o sólo novedad?

Enantiómeros puros. ¿El truco de los espejos?

Cuando la patente expira

Cuando la patente de un fármaco caduca, el fabricante de la molécula original se enfrenta a la posible competencia de las especialidades farmacéuticas genéricas de ese principio activo. Una cuota de mercado que hasta entonces poseía en exclusividad tiene que ser compartida, generalmente en desventaja al hacerlo con especialidades equivalentes a la propia y menos costosas. Entre las estrategias de los laboratorios para afrontar esta situación se encuentra la de desarrollar y patentar formas modificadas del fármaco original, presentadas como ventajas frente a éste. Promocionando el nuevo medicamento como una innovación terapéutica, se conseguirá que la prescripción del antiguo se desvíe hacia él y no hacia las especialidades genéricas del original. Por ello, y mientras no se demuestre, con estudios bien diseñados, que presenten ventajas clínicas reales frente a las moléculas originales, cabe la duda de si estas nuevas formas suponen una innovación clínica o son simplemente una estrategia comercial.

Una de estas vías es la obtención de enantiómeros puros del fármaco.

Enantiómeros puros

A las moléculas que, teniendo una misma estructura química, pueden presentarse en distintas disposiciones espaciales, se les denomina **estereoisómeros**. Cuando dos estereoisómeros son "imágenes en el espejo" no superponibles (análogos entre sí como son dos guantes de distinta mano) se denominan **enantiómeros**. Según su disposición espacial a "izquierda o derecha" se denominan S-enantiómero o R-enantiómero. O bien, según su actividad óptica dextro o levo.

Los productos que consisten en una mezcla en la misma proporción de los dos enantiómeros se denomina **mezcla racémica**. Por ejemplo el omeprazol es la mezcla racémica de los dos enantiómeros S-omeprazol y R-omeprazol.

En el caso de los medicamentos puede que los dos enantiómeros que forman la mezcla sean activos farmacológicamente (los dos son responsables

de los efectos beneficiosos y adversos en la misma proporción) o bien que sólo uno de los enantiómeros sea activo y el otro no posea efectos ni beneficiosos ni adversos.

Desarrollo de enantiómeros puros

Hay medicamentos que sólo han sido usados, desde el inicio de su aplicación clínica como enantiómeros puros: levotiroxina, levodopa. En otros casos la industria, tras determinar cual es el enantiómero activo de un medicamento desarrollado inicialmente como mezcla racémica, ha sintetizado sólo ese isómero responsable de la actividad. Es el caso de esomeprazol (S-enantiómero de omeprazol o de levocetirizina (R-enantiómero de cetirizina).

¿En qué casos ofrecería ventajas un enantiómero puro?

- Si el uso de esta forma produjera menos efectos adversos que la mezcla racémica
- Si ese uso se tradujera en un menor potencial de interacciones medicamentosas
- Si ello permitiera una mayor duración de sus efectos.

Estas posibles ventajas no se han podido demostrar en los enantiómeros puros recientemente comercializados. Otras posibles ventajas aducidas, como una eficacia mayor o una farmacocinética más predecible, se basan en comparaciones de dosis no equipo-

NOVEDADES EN EL HOSPITAL

ALTAS

La Comisión de Farmacia y Terapéutica, en sus reuniones de 22 de noviembre de 2005 y 17 de enero de 2006, incluyó las siguientes novedades en la Guía Farmacoterapéutica:

BEVACIZUMAB viales 25 mg/mL
(*Avastin*[®])

Antineoplásico, primer agente antiangiogénico comercializado en España, para tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de colon y recto metastático.

DILTIAZEM RETARD 200 mg cápsulas (*Uni Masdil*[®])

EMTRICITABINA+TENOFIVIR en combinación (*Truvada*[®])

Asociación en un solo comprimido de estos agentes antirretrovirales, para simplificar su posología

FENOFIBRATO RETARD 160 mg comprimidos (*Secalip Supra*[®])

Indicado para tratamiento de las hipercolesterolemias (tipo IIa) e hipertriglice-

ridemias endógenas del adulto, aisladas (tipo IV) o asociadas (tipo IIb y III) en pacientes que no hayan respondido adecuadamente a la dieta y otras medidas no farmacológicas.

PARICALCITOL viales 5 mcg/mL (*Zemplar*[®])

Análogo sintético de vitamina D usado en prevención y tratamiento de

hiperparatiroidismo primario, osteodisplasia hiperfósfatémica y insuficiencia renal crónica.

SAQUINAVIR 500 mg

Nueva presentación de inhibidor de la proteasa con posología de 1.000 mg b.i.d. en combinación con otros antirretrovirales.

tentes, o no tienen significación clínica real.

Algunos ejemplos

• **Dexibuprofeno** (*S*-enantiómero de *S,R*-ibuprofeno)

En los ensayos realizados no ha demostrado diferencias en eficacia ni seguridad sobre ibuprofeno. Quedaría por demostrarse de forma concluyente el que debido a una mayor solubilidad en agua presen-

te una mayor rapidez de acción y si este hecho tiene una significación clínica real.

• **Esomeprazol** (*S*-enantiómero de *S,R*-omeprazol)

En enfermedad por reflujo gastroesofágico, los ensayos que muestran ventajas frente a omeprazol no se realizaron a dosis equivalentes (se compararon 40 mg de esomeprazol a 20 mg de omeprazol. No hay ensayos que demuestren una eficacia superior o un mejor perfil de seguridad de esomeprazol a dosis equipotentes.



¿Diferentes... o iguales?

tis alérgica no se encontró ninguna diferencia en eficacia o seguridad entre ambas moléculas. Tampoco levocetirizina aporta ventajas en cuanto a posología.

• **Escitalopram** (*S*-enantiómero de *S,R*-citalopram)

Tampoco, en los ensayos clínicos con este enantiómero puro de citalopram se han encontrado diferencias significativas en eficacia o seguridad con respecto al racémico. En alguno de estos ensayos se ha observado una posible mayor rapidez de inicio del

En erradicación de *Helicobacter pylori* los ensayos no han mostrado diferencias de eficacia ente el enantiómero puro y el omeprazol racémico.

• **Levocetirizina** (*R*-enantiómero de *S,R*-cetirizina)

La mayoría de estudios publicados son frente a placebo y no frente a otros antihistamínicos. El único estudio frente a la cetirizina racémica, en 797 pacientes con rini-

efecto antidepresivo. Sin embargo, dado que en dichos ensayos la variable principal de valoración no era esa diferencia en el tiempo de inicio de acción, esta posible ventaja debería confirmarse con ensayos clínicos diseñados específicamente con ese objetivo.

En lo que sí hay diferencias... es en el precio

- Esomeprazol es 4-5 veces más costoso que omeprazol racémico
- Dexibuprofeno es 2-3 veces más costoso que ibuprofeno
- Levocetirizina es 2 veces más costosa que cetirizina
- Escitalopram es un 20% más costoso que citalopram

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lexchin J. Are new drugs as good as they claim to be? *Aust Prescr* 2004; 27: 2-3
- 2.- Do single stereoisomers drugs provide value? *Therapeutics Letter* 2002; 45
- 3.- Viejas moléculas bajo nueva apariencia. ¿Qué hay de nuevo?. *Estereoisómeros*. *INFAC* 2003; 11: 37-40
- 4.- Mansfield P, Henry D, Tonkin A. Single-enatiomer drugs: elegant science, disappointing effects. *Clin Pharmacokin* 2004; 43: 287-290
- 5.- Ne pas confondre sélection d'un isomère et progrès thérapeutique. *Rev Presc* 2001 ; 21 : 171

luyó las siguientes modifica-

ra-tiroidismo secundario y trofia renal en pacientes con ncia renal crónica.

SAVIN comprimidos

(*Invirase 500*)

presentación de este antirretroviral de proteasa que simplifica la posología del fármaco frente a las presentaciones anteriormente disponibles.

BAJAS

Se han excluido de la Guía Farmacoterapéutica las siguientes especialidades:

CALCITRIOL INYECTABLE

(*Calcijex*)

Excluido simultáneamente a la inclusión de paricalcitol

DILTIAZEM

RETARD 180 mg comprimidos (*Dinisor retard* 180 mg)

Excluido por la inclusión de la presentación de 200 mg

GEMFIBROZIL

(*Lopid*) y

BEZAFIBRATO

(*Eulitop retard*)

Excluidos al incluir fenofibrato.

SAQUINAVIR

en cápsulas duras de 200 mg (*Invirase* 200 mg) y cápsulas blandas de 200 mg (*Fortovase*)

Sustituidos por la presentación de 500 mg en comprimidos.

ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA**Bifosfonatos parenterales y osteonecrosis del maxilar**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en su Nota informativa 2005/17 comenta que se han comunicado casos de osteonecrosis del maxilar en pacientes oncológicos tratados por vía parenteral con pamidronato (Aredia®, Pamidronato Mayne®) o ácido zoledrónico (Zometa®). En un elevado porcentaje de los pacientes afectados existían antecedentes de procedimientos dentales, tales como extracciones, durante el tratamiento con los mencionados fármacos.

En tanto se conocen los resultados de estudios en marcha para determinar la incidencia de esta reacción adversa y los posibles factores de riesgo, la AEMPS ha incluido esta información de seguridad en las correspondientes fichas técnicas de estos medicamentos y ha establecido una serie de recomendaciones, para los pacientes oncológicos que vayan a recibir tratamiento con bifosfonatos parenterales:

- Someterse a una revisión dental previa a inicio de la terapia.
- Evitar intervenciones dentales invasivas durante el tratamiento, o en caso de ser necesarias, interrumpirlo durante un tiempo, de acuerdo a la situación clínica.

La AEMPS ha incluido estas recomendaciones en una Nota específica para los pacientes que reciben estos medicamentos, usados en casos de enfermedades oncológicas con afectación ósea.

Proguanilo/Atovacuona (Malarone®) como alternativa a Quinina

La especialidad farmacéutica Malarone® es la combinación de dos antipalúdicos: proguanilo y atovacuona. Esta asociación presenta alta actividad esquizotónica hemática frente a *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina. Se encuentra comercializada en España en dos presentaciones, si bien sólo la de comprimidos de 100/250 mg figura autorizada para la indicación de **tratamiento** en adultos y niños de paludismo no complicado por *Plasmodium falciparum* resistente.

Distintas guías y recomendaciones (incluyendo por ejemplo la Guía Sanford) recogen como **primeras opciones de tratamiento de malaria no complicada por P. falciparum quinina y proguanilo/atovacuona**, ambas en igualdad frente a otras opciones como mefloquina. Quinina no se encuentra comercializada en España, el Ministerio de Sanidad y Consumo autoriza su importación como medicamento extranjero de manera individualizada por paciente y la tramitación hace que no se pueda disponer de ella de forma inmediata. Por ello, **si el tratamiento del paludismo se ha de iniciar sin demora puede plantearse la alternativa de usar proguanilo/atovacuona**, fármaco comercializado en España y cuya disponibilidad es por ello más fácil.

Esta combinación tendría además, frente a quinina, las ventajas de una posología más sencilla (1 toma/día durante 3 días frente a 1/8 horas hasta 7 días); mayor facilidad de dosificación en niños, mejor sabor.

La posología de proguanilo/



Mosquito Anopheles, transmisor del Plasmodium falciparum.

atovacuona (Malarone®) es:

- Adultos y niños >40 Kg : 4 comprimidos en 1 sola toma/día durante 3 días.
- Niños 31-40 Kg: 3 comprimidos en 1 sola toma/día durante 3 días.
- Niños 21-30 Kg: 2 comprimidos en 1 sola toma/día durante 3 días.
- Niños 11-20 Kg : 1 comprimido en 1 sola toma/día durante 3 días.

Siempre referida a los comprimidos de 100/250 mg

Los comprimidos se han de ingerir con alimentos o leche, ya que la grasa aumenta la biodisponibilidad de atovacuona.

La reacción adversa más frecuente, vómitos, puede disminuirse si se divide la dosis diaria en 2 tomas (cada 12 horas). Además presenta otras reacciones adversas gastrointestinales como dolor abdominal y diarrea. También cefalea, anorexia y tos. En general son efectos leves y de duración limitada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ficha técnica de Malarone®.
- 2.- CDC. Treatment of Malaria (Guidelines for Clinicians). 2004.
- 3.- Gilbert DN & al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2005.
- 4.- Drugs for Parasitic Infections. Med Lett Drugs Ther 2004.